

A novel pharmaceutical for oral administration comprising progesterone and a polyethyleneglycol together with an excipient

Publication number: CN1132478

Publication date: 1996-10-02

Inventor: GRAM K S (DK); JENSEN A (DK)

Applicant: NOVONORDISK AS (DK)

Classification:






- international: **A61K9/16; A61K9/20; A61K31/565; A61K31/57; A61K47/00; A61K9/16; A61K9/20; A61K31/565; A61K31/57; A61K47/00; (IPC1-7): A61K9/20; A61K9/16; A61K31/57; A61K47/00**

- European: **A61K9/20H6D; A61K9/20H6F4; A61K31/57**

Application number: CN19941093573 19940819

Priority number(s): DK19930000950 19930820

Also published as:

 WO9505807 (A1)
 EP0789560 (A1)
 FI960749 (A)
 EP0789560 (A0)
 CA2169840 (A1)

more >>

Report a data error here

Abstract not available for CN1132478

Abstract of corresponding document: **WO9505807**

A pharmaceutical composition for oral administration of progesterone may, conveniently, contain a PEG, and a further excipient selected from the group comprising a starch, a cellulose, pectin, and tragacanth.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1132478A



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94193573.6

[51]Int.Cl⁶

A61K 9/20

[43]公开日 1996年10月2日

[22]申请日 94.8.19

[30]优先权

[32]93.8.20 [33]DK[31]0950/93

[86]国际申请 PCT/DK94/00310 94.8.19

[87]国际公布 WO95/05807 英 95.3.2

[85]进入国家阶段日期 96.3.28

[71]申请人 诺沃挪第克公司

地址 丹麦巴格斯瓦尔德

[72]发明人 K·S·格拉姆

A·詹森

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 张元忠

A61K 9/16 A61K 31/57

A61K 47/00

权利要求书 2 页 说明书 13 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 含有孕酮、聚乙二醇及赋形剂的口服用
新药物

[57]摘要

一种口服给药用的孕酮药用组合物,其可便利地
含有 PEG 及另外选自淀粉、纤维素、果胶和西黄蓍
胶的一种赋形剂。

权 利 要 求 书

1. 一种口服给药用的药用组合物,其含有微粉化的孕酮,聚乙二醇,以及一种选自淀粉、淀粉成分、改性淀粉、纤维素、改性纤维素、果胶和西黄蓍胶的赋形剂。

2. 权利要求1的药用组合物,其另外含有雌二醇。

3. 权利要求1或2的药用组合物,其中孕酮的量在每剂量单位约10mg至约500mg的范围内。

4. 权利要求2或3的药用组合物,其中雌二醇的量在每剂量单位约0.1mg至5.0mg的范围内。

5. 上述权利要求中任一权利要求的药用组合物,其含有选自玉米淀粉、马铃薯淀粉、大米淀粉、大麦淀粉和木薯淀粉的一种淀粉。

6. 权利要求1至4中任一权利要求的药用组合物,其含有选自直链淀粉和支链淀粉的一种淀粉。

7. 权利要求1至4中任一权利要求的药用组合物,其含有改性的淀粉。

8. 上述权利要求中任一权利要求的药用组合物,其中淀粉含量为约5%至约75%,更优选约15%至约50%重量,最优选约21%至约30%重量的剂量单位。

9. 一种制备具有提高生物利用度的口服给药用孕酮药用组合物的方法,其包括以下步骤:

a) 将微粉化的孕酮与一种选自淀粉、淀粉成分、改性淀粉、纤维素、改性纤维素、果胶及西黄蓍胶的赋形剂混合, 加入其它的赋形剂, 选择性加入雌二醇;

b) 成粒; 用聚乙二醇作为粘合剂;

c) 选择性将润滑剂混合入颗粒中; 以及

d) 挤压颗粒形成药片或者将其填充至胶囊中。

说 明 书

含有孕酮、聚乙二醇及 赋形剂的口服用新药物

本发明涉及一种药用组合物，其为孕酮或孕酮和雌二醇的口服给药用剂量单位形式。

孕酮是由哺乳动物卵巢分泌的一种甾类激素。其主要的生物学功能是为受精用子宫内膜及受精卵的着床作准备，并且维持妊娠。此外，如果没有受孕，孕酮则在子宫内膜的成熟过程中起着重要作用（子宫内膜在月经出血中脱落了其的上皮层）。

月经期间妇女每天分泌的孕酮量是不同的。因此，在卵泡期每天分泌约 1—2mg，其血清水平约为 0.1—1.5ng/ml。在黄体期每天分泌约 10—20mg，其血清水平约为 5.7—28.1ng/ml。妊娠晚期时，每天分泌的孕酮量可达几百 mg。

妇女孕酮的缺乏可导致功能障碍性子宫出血、经闭、子宫内膜增生和癌、经前紧张及子宫内膜炎。

因此，解决有关孕酮缺乏问题最明显的方法似乎是给予孕酮。但是，当口服给药时，通常发现非微粉化的孕酮具有低的生物利用度。这一事实连同孕酮极高的肝脏首过代谢使孕酮的口服用药至今产生疑问。直肠或阴道栓可提供中度水平的孕酮，但是许多妇女感觉不良。孕酮也可通过肌肉注射给药。但是，除了疼痛以外，这种给

药途径不方便,因为其不适用于患者的自我护理。

作为孕酮的代用品,已将许多合成的孕激素用于激素替代疗法而治疗由孕酮缺乏导致的病症以及用于口服避孕药。根据其的吸收及排泄,可以使这些合成药物具备所需的性质。尽管一些这种药物的生物作用非常类似于孕酮的生物作用,但是它们是不等同的,并且已确认了其的不良反应。因此,某些合成促孕药物具有雄激素样作用,其有长期男性化的危险及胎儿男性化的危险(在怀孕时接受治疗)。其它衍生物具有长期的雌激素样作用。与孕酮相反,一些合成的促孕药物没有抗雌激样作用、抗醛固酮作用或抗排卵作用。

美国专利 5,116,619 和 5,084,277(Greco 等人)分别描述了阴道孕酮片及制造该片的方法。所述发明的目的之一是提供一种延长生物利用度的阴道片。其中,提到了阴道片的最佳崩解时间与用于口服剂量形式的更常规的理论及实际方法极为不同。其中最重要的一点是崩解剂的选择。口腔及阴道中所需的不同方法主要取决于该两部位的潮湿程度。如果将适用于口服用片剂中大量的“高级崩解剂”用于阴道片,在插入阴道后其可能形成的海绵状团。稍少量的高级崩解剂会在片剂周围形成一种胶状鞘。在两种情况下,生物利用度降低。阴道片的这些问题可以通过使用淀粉崩解剂而得到解决。根据 Greco 等人专利,阴道片最佳的组成是含有约 7% 的玉米淀粉。该专利没有公开口服给药后淀粉是否会对孕酮的生物利用度产生有利影响。

美国专利 4,196,188(Besins)公开了一种孕酮的口服给药形式,其以一种含有油性赋形剂的软明胶胶囊形式给药。将以一种十分特殊方式结晶及研磨的微粉化孕酮用于胶囊的制备。其公开了这种

微粉化的孕酮不适于生产挤压形的剂量形式,如片剂,因为成片过程以一种不利的方式影响粒径分布。

英国专利申请 2, 091, 552(Carnrick)公开了一种与适当药用载体(新戊酸胆甾醇酯)结合的单位剂量的孕酮。其没有给出组合物更多的细节。

本发明的一个目的是提供一种口服孕酮的剂量单位形式的药用组合物,该组合物具有良好的生物利用度。

本发明的另一个目的是提供一种口服孕酮的剂量单位形式的药用组合物,其适用于治疗孕酮缺乏病症。

本发明的另一个目的是提供一种口服孕酮的剂量单位形式的药用组合物,该剂量单位含有孕酮和雌二醇。

本发明的另一个目的是提供一种孕酮口服给药用的药用组合物,其中孕酮的重量占总片重的高百分数。

本发明的另一目的是提供一种口服给药用孕酮的药用组合物的制备方法,该药用组合物也可选择性含有雌二醇,并且含有提高生物利用度的孕酮。

令人吃惊地发现聚乙二醇与一种选自淀粉、淀粉成分、改性淀粉、纤维素、改性纤维素、果胶和西黄蓍胶的赋形剂一起可以对口服给药剂量单位中孕酮的生物利用度产生有利影响。

因此,在最广泛的方面,本发明涉及一种口服给药用剂量单位形式的药用组合物,该组合物含有孕酮和聚乙二醇以及一种选自淀粉、淀粉成分、改性淀粉、纤维素、改性纤维素、果胶和西黄蓍胶的赋形剂。

根据本发明一个优选的实例,剂量单位中含有的孕酮是微粉化

的。

根据本发明另一个优选的实例,该组合物另外含有雌二醇。

根据本发明另一个优选的实例,每一剂量单位中含有的孕酮量在约 10mg 至约 500mg 的范围内,更优选的约 20mg 至约 300mg,最优选约 50mg 至约 225mg。

根据本发明另一个优选的实例,每一剂量单位中含有的雌二醇量在约 0.1mg 至约 5.0mg 的范围内,更优选约 0.4mg 至约 2.0mg。

根据本发明另一个优选的实例,该组合物含有平均分子量范围在约 1000 到 10,000 的聚乙二醇。

根据本发明另一个优选的实例,该组合物含有平均分子量约为 6000 的聚乙二醇。

根据本发明另一个优选的实例,该组合物中的淀粉是玉米淀粉。

根据本发明另一个优选的实例,该组合物中的淀粉是马铃薯淀粉。

根据本发明另一个优选的实例,该组合物中的淀粉是大米淀粉。

根据本发明另一个优选的实例,该组合物中的淀粉是大麦淀粉。

根据本发明另一个优选的实例,该组合物中的淀粉是木薯淀粉。

根据本发明另一个优选的实例,该组合物含有一种改性淀粉。

根据本发明另一个优选的实例,该组合物中的淀粉成分是直链形式。

根据本发明另一个优选的实例,该组合物中的淀粉成分是支链形式。

根据本发明另一个优选的实例,剂量单位中所含的淀粉量为约 5% 至 75% (重量),更优选约 15% 至约 50% (重量),最优选约 21%

至约 30% 重量的剂量单位。

根据本发明另一个优选的实例，剂量单位中所含的孕酮量至少为约 25%，更优选至少 33% 总重的剂量单位。

根据本发明另一个优选的实例，所提供的组合物是一种含有一定量孕酮或孕酮及雌二醇的剂量单位形式，其中所述用量可满足受治疗患者的全天需求或者每次需求，如全天需求量的 1/2 或 1/3。最优选的是含有全天需求量的剂量单位。

孕酮能以两种等生理活性的结晶变体存在，两者易于互变。如本文所描述，孕酮包含两种形式。在许多参考文献中，孕酮是指“天然孕酮”。本发明中，所述孕酮包含各种来源的孕酮，其可从生物物质、合成体及半合成体分离。孕酮也指孕甾-4-烯-3,20-二酮。

用于本发明组合物中的孕酮是微粉化的。优选至少约 90% 的颗粒直径小于 $15\mu m$ ，至少 50% 的颗粒直径小于 $10\mu m$ ，至少 10% 的颗粒直径小于 $5\mu m$ 。

如本文所述，雌二醇表示 17β -雌二醇，也是指顺式雌二醇或雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇。

聚乙二醇 (PEG/S) 是通式为 $H(OCH_2CH_2)_nOH$ (其中 n 大于或等于 4) 的液态或固态聚合物。一般地，用表示平均分子量的数字来代表每个 PEG。

淀粉通常在片剂中用作赋形剂。其一般是作为粘合剂或崩解剂。本发明者认为，通过使药用组合物中含有淀粉而解决口服药物的生物利用度提高问题是崭新的，并且是令人吃惊的。

玉米淀粉、马铃薯淀粉、大米淀粉、大麦淀粉和木薯淀粉是本发明中所使用的淀粉实例。

大多数淀粉含有两种不同类型的 D—吡喃型葡萄糖聚合物,直链淀粉和支链淀粉。直链淀粉主要是 α -D—吡喃型葡萄糖基单元的线型聚合物(1 \rightarrow 4连接)。支链淀粉是 α -D—吡喃型葡萄糖基单元的高度分支的聚合体(在分支点含有 1 \rightarrow 4 连接及 1 \rightarrow 6 连接)。在本发明中,当淀粉指的是一种普通方式时,优选直链淀粉和支链淀粉也包括在此定义中。

一些用于药用组合物的淀粉先明胶化或者被改性,例如通过酸处理、氧化或羟烷化作用。优选当以普通方式使用时,这些改性淀粉也包括在此定义的淀粉中。

同样,各种类型的纤维素也在片剂中常作为赋形剂。其一般的作用是粘合剂、崩解剂或稀释剂。纤维素可以是天然的粉末形式或者是纤维的形式(例如从水果或蔬菜中分离而来),或者其可以通过诸如烷基化、羟烷化或羧甲基化作用而进行化学改性。化学改性后纤维素的例子有甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。化学改性也包括交联。其的一个实例是交联甲基纤维素(*croscarmellose*)。在本发明中,当纤维素指的是一种普通方式时,优选所有这些改性纤维素都包含在此定义中。

除了孕酮, PEG, 选自淀粉、淀粉成分、改性淀粉、纤维素、改性纤维素、果胶和西黄蓍胶的一种赋形剂,可选择的雌二醇以外,本发明的药用组合物可以另外含有一种或多种本领域中常用的赋形剂,例如稀释剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、缓冲剂和防腐剂。这些赋形剂的例子有乳糖、甘油三酯、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、硬脂酸、硬脂酸镁、二氧化硅和滑石粉。

为使患者在自我护理中很好地依从于给定的治疗方案而必须完

成的一个必要条件是药物必须方便服用。因此,如果可能,片剂应每日只服用一次。优选地,其应具有方便的大小,并且没有不良气味或味道。

当然,片剂大小的绝对低限是由其含有的活性化合物量决定的。在实际中,也需要一定量的赋形剂。如果药片非常小,就不方便拿取。但是,极少量的活性化合物可以通过在片剂中含有适量的惰性稀释剂而以便利大小的药片给药。

非常大的药片不利于吞咽,而且也不便于携带,例如手袋中一个月的药量。最方便的是,药片的总重应为约 50mg 到约 500mg,更优选约 100mg 到约 300mg。

药用组合物中赋形剂的类型和数量主要取决于预给药活性化合物的理化性质以及所期望的吸收图。如前所述,为使药片增大可加入惰性赋形剂。也可以加入用作润滑剂、粘合剂、崩解剂和防腐剂的其它赋形剂以影响吸收速率或是为了其它原因。如果需服用片剂中大量的活性化合物,并且需使用大量的赋形剂以获得组合物理想的药学技术特性,则要保持药片小至便于服用的大小就成为问题。本说明书实施例 4 公开了 100mg 孕酮片剂的四种不同片剂配方。其中两种配方—A 和 D 几乎具有相同的生物利用度。但是,重 800mg 的 A 一片不利于实际使用,而重 262.72mg 的 D 一片的大小则十分方便。

本发明的组合物可通过本领域已知的方法制备。因此,含有本发明组合物的片剂或胶囊可以通过如下方法制备:

α) 将孕酮与淀粉、淀粉成分或改性淀粉混合,另外加入赋形剂(润滑剂除外),选择性加入雌二醇;

- b)成粒;用聚乙二醇作为粘合剂;
- c)选择性将润滑剂混合入颗粒中;以及
- d)挤压颗粒形成药片或者将其填充至胶囊中。

本发明的片剂可以包衣,也可以不包衣。包衣片可以是现有技术中的糖衣或薄膜衣。

在一个优选的实例中,本发明涉及一种含有孕酮和雌二醇的口服给药用组合物。这种组合物可用于周期性绝经的治疗,预防或治疗骨质疏松症,以及用于需要所谓对抗激素替代疗法的其它病症的治疗。

本发明另一优选的实例中,使用仅含有孕酮作为激素成分的组合物。这种组合物可用作口服避孕药,并且可用于治疗由于孕酮缺乏而导致的病症如某些不孕症、经前综合症及功能障碍性出血。另外,该组合物也可用于周期性及绝经后激素替代疗法。

用本发明组合物治疗患者的方案可由本领域的技术人员确定。

本发明通过下述实施例进一步阐明,但是其不应理解为限定了保护范围。前面描述所公开的特征及下面的实施例分别及其的任何联合都是以不同的形式而实现本发明的材料。

实施例 1

含有 100mg 孕酮和 1mg 雌二醇的片剂

含有 100mg 孕酮及 1mg 雌二醇的片剂的适当组成如下(重量为 mg):

| | |
|-----------|-------|
| 孕酮 | 100 |
| 雌二醇 | 1 |
| 玉米淀粉 | 50.5 |
| 乳糖 | 30.5 |
| 聚乙二醇 6000 | 33 |
| 交联甲基纤维素钠 | 9.2 |
| 硬脂酸镁 | 1.2 |
| 滑石粉 | 4.6 |
| 总量 | 230.0 |

将雌二醇和乳糖混合并通过 300 目筛。加入孕酮、玉米淀粉和交联甲基纤维素钠,另外持续混合 2 分钟。将聚乙二醇 6000 加入到粉末状混合物中,在高速混合器中成粒。将颗粒通过 2400 目筛,于流化床上冷却。冷却后,使颗粒通过 1100 目筛。加入滑石粉和硬脂酸镁后,混合 3 分钟。

在旋转成片机上挤压成片。

片重 230mg

片直径 9mm

除了玉米淀粉,也可使用明胶化玉米淀粉、马铃薯淀粉、明胶化马铃薯淀粉、大米淀粉或大麦淀粉。

实施例 2

含有 50mg 孕酮和 1mg 雌二醇的片剂

含有 50mg 孕酮及 1mg 雌二醇的片剂的适当组成如下(重量为 mg):

| | |
|--------------|-------|
| 孕酮 | 50 |
| 雌二醇 | 1 |
| 玉米淀粉 | 31.98 |
| 乳糖 | 11.97 |
| 聚乙二醇 6 0 0 0 | 17.25 |
| 交联甲基纤维素钠 | 4.8 |
| 硬脂酸镁 | 0.6 |
| 滑石粉 | 2.4 |
| <hr/> | |
| 总量 | 120.0 |

如实施例 1 制备颗粒。

在旋转成片机上挤压成片。

片重 120.0mg

片直径 8mm

除了玉米淀粉以外,也可使用明胶化玉米淀粉、马铃薯淀粉、明胶化马铃薯淀粉、大米淀粉或大麦淀粉。

实施例 3

含有 100mg 孕酮和 2mg 雌二醇的片剂

含有 100mg 孕酮及 2mg 雌二醇的片剂的适当组成如下(重量为 mg):

| | |
|-----------|-------|
| 孕酮 | 100 |
| 雌二醇 | 2 |
| 玉米淀粉 | 50.0 |
| 乳糖 | 30.0 |
| 聚乙二醇 6000 | 33.05 |
| 交联甲基纤维素钠 | 9.2 |
| 硬脂酸镁 | 1.15 |
| 滑石粉 | 4.6 |
| 总量 | 230.0 |

如实施例 1 制备颗粒。

在旋转成片机上挤压成片。

片重 230.0mg

片直径 9mm

除了玉米淀粉以外，也可使用明胶化玉米淀粉、马铃薯淀粉、明胶化马铃薯淀粉、大米淀粉或大麦淀粉。

实施例 4

妇女孕酮吸收研究的药物动力学结果

在健康绝经后妇女的药物动力学吸收研究中比较含有 100mg 孕酮和 2mg 雌二醇的四种不同片剂。所用片剂的组成如表 1 所示，

四种片剂的药物动力学数据总结在表 2 中。

表 1

| 每种片剂的组成 | A | B | C | D |
|-----------|----------|----------|----------|-----------|
| 孕酮 | 100 mg | 100 mg | 100 mg | 100 mg |
| PEG 6000 | | 43.5 mg | 21.7 mg | 63.09 mg |
| 聚烯吡酮 k25 | | 1.4 mg | 1.4 mg | |
| 聚烯吡酮 va64 | 46.5 mg | | | |
| 玉米淀粉 | 320.0 mg | 18.45 mg | 18.45 mg | 65.66 mg |
| 硬脂酸 | | | 21.7 mg | |
| 明胶 | | 0.5 mg | 0.5 mg | 0.5 mg |
| 乳糖 | 320.0 mg | 18.45 mg | 18.45 mg | 18.45 mg |
| 雌二醇 | 2.00 mg | 2.00 mg | 2.00 mg | 2.00 mg |
| 胶态二氧化硅 | | 2.0 mg | 2.0 mg | 2.63 mg |
| 交联甲基纤维素钠 | | 9.9 mg | 9.9 mg | 8.48 mg |
| 硬脂酸镁 | 4.20 mg | 0.98 mg | 0.98 mg | 1.51 mg |
| 滑石粉 | 8.00 mg | 0.4 mg | 0.4 mg | 0.4 mg |
| 总重 | 800 mg | 197.6 mg | 197.6 mg | 262.72 mg |

表 2

| 片剂 | 患者人数 | AUC 平均值 (nM × h) | C _{max} 平均值 (nM) | T _{max} 平均值 (h) |
|----|------|---------------------|------------------------------|-----------------------------|
| A | 16 | 363.2 | 249.5 | 1.7 |
| B | 16 | 159.0 | 38.9 | 2.3 |
| C | 15 | 54.6 | 14.2 | 2.3 |
| D | 8 | 392.2 | 269.8 | 1.6 |

表 2 中, AUC 是血浆浓度(nM)—时间(小时)曲线下的面积。
C_{max} 是血清中孕酮的最大浓度(nM)。T_{max} 是从孕酮给药至大到最大血清浓度的时间。

从表 2 中可看出, 片剂 A 和 D 的药物动力学特征很相似。但是, 含有 100mg 孕酮的片剂 A 重为 800mg, 因此其过大而不利于普通的使用。含有 100mg 孕酮的片剂 D 重为 262.72mg, 其用起来十分方便。